Über die Empfindlichkeit vitaminarm ernährter Tiere gegen Arsenverbindungen

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alexander Gros
aus Wemding

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W9
1927

Referent: Prof. Dr. Flury

Sonderabdruck aus „Biochemische Zeitschrift", Band 184.

Über die Empfindlichkeit vitaminarm ernährter Tiere gegen Arsenverbindungen.

Von

Alexander Gros.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)

(Eingegangen am 15. März 1927.)

Einleitung.

Obwohl die Literatur über Vitamine schon heute nahezu unübersehbar ist, scheint die Frage nach den Beziehungen der Avitaminosen zur Resistenz gegen Arzneimittel und Gifte noch kaum in Bearbeitung genommen zu sein.

Immerhin finden sich bereits mancherlei Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Ernährung und Arzneiwirkung verschiedenartiger Medikamente. So haben sich *Storm van Leeuwen* und *F. Verzár* (1) mit der Frage der Empfindlichkeit vitaminarm bzw. vitaminfrei ernährter Tiere gegen verschiedene Gifte befaßt. Sie benutzten Hühner und Katzen; erstere wurden einige Wochen lang mit poliertem Reis, letztere ausschließlich mit Fleisch, das alkalisch gemacht und im Autoklaven 3 Stunden lang auf 120° erhitzt worden war, ernährt. Bei diesen Tieren kam es zu Erscheinungen, die in erster Linie auf das Fehlen von „B"-Vitamin zurückzuführen waren, wenn auch ein gewisser Mangel an anderen Vitaminen im Spiel sein dürfte. Es trat bei Hühnern und bei Katzen nach vitaminfreier Kost eine voll ausgeprägte Polyneuritis auf. Geprüft wurden Nervengifte, wie Adrenalin, Histamin, Cholin und Atropin. Als überraschendes Ergebnis ließ sich feststellen, daß ein erheblicher Unterschied in bezug auf Blutdruckänderungen, Hemmung der Vagusreizung bei Atropin, Verhalten des isolierten Darms und Ösophagus nicht eintrat. Im Gegensatz hierzu fanden *Arloing* und *Dufourt* (2) bei Vitaminmangel an Tauben eine gewisse Empfindlichkeit gegen Adrenalin, Atropin, Pilocarpin, Mallein und Phosphor. Auch nach *Ragnar Berg* (3) wurde das Krankheitsbild bei avitaminösen Tauben durch Injektion von Phosphatgemischen verschlimmert. Dann sei auf einen Vortrag (4), dessen Inhalt in der mir zugänglichen Literatur nicht erschieenn war, hingewiesen, der ebenfalls die Beziehungen zwischen Avitaminosen und verschiedenen Giften behandelt. Sonstige Untersuchungen (5) befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen Vitaminmangel zur Funktion der Schilddrüse und der Resistenz gegen Acetonitril. Auch die Jahreszeit spielt eine Rolle; so fand *R. Hunt* (6), daß Meerschweinchen gegen dieses Acetonitril im Frühjahr und im Sommer am

widerstandsfähigsten waren. *Bieling* (7) berichtet jetzt über Versuche, die sich auf das Verhalten von Avitaminosen zur Reaktion gegen Tetanus-, Botulismus- und Diphtherietoxine bezogen, ferner über die Empfänglichkeit gegen Milzbrand und Pneumokokken.

Dabei stellte sich heraus, daß bei unterernährten oder vitaminfrei ernährten Ratten gegen Tetanus und Botulismustoxin keine Veränderung in der Reaktion auftrat, während beim Diphtherietoxin die gesunden Ratten eine Menge vertrugen, die nahezu doppelt so groß war wie diejenige, welche gleich alte, ohne Vitamin ernährte Tiere tötete. Auch gegen Milzbrand und Pneumokokken war eine geringere Widerstandsfähigkeit da.

Bei diesen Avitaminosen liegen jedoch sicher nicht nur einfache Veränderungen in den Funktionen des Nervensystems vor, sondern auch tiefgreifende Störungen des Stoffwechsels; deshalb bieten gegenüber der erwähnten Nervengifte die Stoffwechselgifte, wie Phosphor und Arsen, ein erhöhtes Interesse. Hier handelt es sich, abgesehen von der allgemein biologischen Bedeutung, um ein auch praktisch sehr wichtiges Gebiet; es sei nur an die Eichung der Salvarsanpräparate durch Tierversuche und die therapeutische Verwendung der Arsenverbindungen in der Medizin erinnert. Nach der amerikanischen Prüfungsmethode (8) für Salvarsanpräparate sollen zur Toxizitätsbestimmung nur gut ernährte, gesunde, weiße Ratten von 100 bis 150 g Gewicht verwendet werden, und zwar sollen diese Tiere mit Weißbrot, zerquetschtem Hafer und Kuhmilch ernährt werden und wöchentlich dazu mageres Fleisch und Kohl erhalten. Für Trinkwasser muß stets Sorge getragen werden.

Seit den sorgfältigen und grundlegenden Arbeiten von *Reid Hunt* (9) ist die Bedeutung der jeweiligen Kostzusammensetzung für die Wirkung von Arzneimitteln und Giften wieder erneut in den Vordergrund gestellt worden. Besonders amerikanische Autoren haben in wertvollen Arbeiten der letzten Zeit dieses nicht nur pharmakologisch, sondern auch ärztlich wichtige Gebiet weiter ausgebaut. Mit der Toleranz der Arsenikalien bei verschieden zusammengesetzter Nahrung befaßt sich eine Studie von *Hooper, Kollis* und *Wreight* (10). Diese Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß hungernde Tiere und solche, die einige Tage vor intravenöser Einspritzung von Salvarsannatrium lediglich mit Zucker gefüttert worden waren, sich sehr empfindlich gegen diese Substanzen zeigten; in ähnlicher Weise fanden sie ungünstige Resultate bei Tieren, die nur mit magerem Herzmuskelfleisch oder mit Rohrzuckerlösung gefüttert waren, während Ernährung mit Weißbrot, Hafer und Vollmilch die Resistenz stark erhöhte und beispielsweise gegen Nierenschädigungen deutliche Schutzwirkung ausübte. Auch *Westrope* (11) fand, daß die Darreichung von Milch 24 Stunden vor der Salvarsaninjektion die Giftwirkung auf ein Minimum reduziere. Fütterung mit mittelfettem Fleisch scheint bei Hunden zum Auftreten schwerer — der akuten gelben Atrophie vergleichbaren — Leberschädigung durch tödliche Salvarsandosen zu disponieren. Diese Autoren fanden bei den in oben erwähnter Weise ernährten Tieren bei der Sektion die Lungen ödematös ausgedehnt; auch die Dünndarmschleimhaut war geschädigt. An den Nieren fanden sich zahlreiche Blutungen und als charakteristisches Zeichen Nekrose der Harnkanälchenepithelien. An der Leber zeigte sich Kernschwund der Zelle und zentrale Leberläppchennekrose.

Daß auch beim Menschen die Ernährung nicht ohne Einfluß auf den Charakter der Salvarsantherapie und ihre Wirkung ist, wurde schon frühzeitig erkannt und deshalb dem Ernährungszustande des Patienten bei

dieser Therapie erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt. So ist es bekannt, daß Alkoholmißbrauch die Empfindlichkeit des ganzen Organismus gegen Gifte jeglicher Art, besonders aber auch gegen das Salvarsan erhöht. Aus Versuchen, die *Jacobsohn* und *Sklarz* (13) am Kaninchen vornahmen, schlossen sie, daß man die Giftigkeit des Salvarsans durch Kaliumvorbehandlung erhöhen konnte, und haben deswegen die zahlreich auftretenden Schädigungen in der Nachkriegszeit zurückgeführt auf eine calciumarme und kaliumreiche, fast einseitige, vegetabilische Nahrung; diese Schädigungen bestanden hauptsächlich in Lebererkrankungen und Dermatitiden [*Jacobsohn* und *Sklarz* (14)]. *Zieler* (15) konnte in den Kriegsjahren und in der Zeit nach dem Kriege beobachten, daß die Exantheme weit häufiger und öfter auftraten, als es früher bei der Salvarsantherapie der Fall war, und bezog dies auf die unzureichende einseitige Ernährung und die damit verbundene herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Körpers. In ähnlicher Weise ist für den Ikterus, der während dieser Zeit sehr oft sich zeigte, die qualitativ und quantitativ minderwertige Kriegskost verantwortlich gemacht worden [*Albu* (16)]. Schädigungen, die manchmal auch beim Gesunden nach Salvarsaninjektionen vorkommen, aber verhältnismäßig harmloser Natur sind und schnell wieder vergehen (*Herxheimer*sche Reaktion), pflegen bei ernährungsgestörten Patienten reichlicher und in stärkerem Maße aufzutreten [*Dünzelmann-Wolde* (17)], ebenso wie sich in Bezug auf Salvarsan bei den schlecht oder nur einseitig ernährten Säuglingen leichter Magen- und Darmstörungen einstellen als beim kräftig ernährten Kinde.

Aus all diesen Versuchen kommt man zu der Schlußfolgerung, daß bei Verabreichung von Medikamenten, besonders der Arsengruppe, eine geeignete Ernährung von größter Bedeutung ist.

Eigene Untersuchungen.

Es war von besonderem Interesse, nun zu prüfen, ob und wieweit sich Tiere, denen bestimmte Vitamine in der Nahrung entzogen wurden, gegen Arsenikalien anders verhielten als die normal ernährten Kontrolltiere. Zu diesem Versuch wurden eigene Versuche an wachsenden weißen Ratten vorgenommen, die während eines Monats mit einseitiger Kost vorbehandelt waren. Diese Versuchstiere erhielten hierzu täglich eine Kost, die von *Mc Collum* (18), *Simmonds*, *Shipley* und *Park* angegeben ist und sich im hiesigen Institut in zahlreichen Versuchen sehr gut bewährt hat. Die Futtermischung, die gleichzeitig schwere Keratomalacie und Rachitis erzeugt, besteht aus:

40,0 Haferflocken,
5,0 Casein *Hammarsten*,
1,0 Chlornatrium,
3,0 Kohlensaurer Kalk,
51,0 Dextrin.

Wichtig ist insbesondere hier der höhere Gehalt an Kalk; denn geringere Zusätze von Calciumcarbonat erzeugen nur schwere Keratomalacie, aber keine rachitischen Erscheinungen, wie Rosenkranz, Auftreibung der Epiphysenenden der Röhrenknochen und Skoliose

der Wirbelsäule. Nach Ablauf von 3 Wochen konnte man denn auch bei diesen Tieren Augenerkrankungen (Xerophthalmie), ferner schleppenden, müden Gang, Verkrümmung der Wirbelsäule und geringe Gewichtsabnahme feststellen. Bei diesem Zustand der Tiere wurde mit der Einverleibung der verschiedenen Arsenverbindungen begonnen. Als erste Substanz wurde die Wirkung der arsenigen Säure geprüft, die den Tieren in einer 1proz. Lösung subkutan eingespritzt wurde. Nach *Hammett-Müller* (19) beträgt die tödliche Dosis für weiße Ratten 8 mg.

1. Versuche mit arseniger Säure (1proz. subkutan). Zeit: 28. Juli 1926; nachmittags 12 Uhr.

Nr.	Körpergewicht g	mg/kg	Injizierte Menge mg	Erscheinungen
		A. Normale Tiere.		
9	100	6	0,6	Keine Krankheitserscheinung; 3 Monate überlebt
10	100	8	0,8	Geringe Schwäche; überlebt 3 Monate
11	85	10	0,85	Schwäche etwas ausgeprägter; überlebt 3 Monate
18	110	15	1,65	† 5h10′; also 5 Std. 10 Min. nach der Einspritzung
19	100	20	2,0	† 5h, also 5 Std. nach der Einspritzung
		B. Kranke Tiere. (Zeit: 29. VII. 1926, nachmittags 12h).		
18	75	8	0,62	† 9. VIII., Tod also nach 11 Tagen
19	67	10	0,67	† 5. VIII., Tod also nach 7 Tagen
20	78	15	1,17	† 4h45′, Tod nach $4^3/_4$ Std.
21	80	20	1,6	† 4h30′, Tod nach $4^1/_2$ Std.

Normaltier 9 zeigte absolut keine Veränderung; bei dem gesunden Tier 10 konnte man ebenfalls nur wenig sehen; es war wohl 2 Tage lang etwas schläfrig und fraß weniger, erholte sich aber vom dritten Tage nach der Injektion zusehends. Etwas schlimmer war schon der Zustand von Nr. 11, das 10 mg/kg Körpergewicht erhalten hatte. Am Abend des Tages nach der Injektion saß das Tier erschöpft und gleichgültig gegenüber äußeren Reizen in einer Ecke und fuhr beim Beklopfen des Käfigs ängstlich und erschrocken zusammen. Dieser Zustand hielt einige Tage an. Vom 2. August 1926 an trat dann merkliche Besserung ein und das Tier gesundete vollkommen.

Die gesunden Tiere 18 und 19, die 15 mg und 20 mg/kg Körpergewicht erhalten hatten, gingen am gleichen Tage zugrunde. Man konnte äußerst heftige Zuckungen, Krämpfe und Gleichgewichtsstörungen erkennen. Unter denselben Erscheinungen gingen die kranken Tiere 20 und 23 zugrunde. Während nun die gesunden Tiere, die 6, 8, 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht erhalten hatten, alle am Leben blieben und erst die Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht tödlich wirkte, trat bei den vitaminarm ernährten Tieren der Tod schon bei einer weit geringeren Menge ein. Unter vollkommener Reaktionslosigkeit auf äußere Reize, zunehmender Appetitlosigkeit und erheblichen Störungen beim Laufen, sowie ausgeprägten Zuckungen starb vitaminarm 19 mit 10 mg/kg Körpergewicht am

5. August 1926, vitaminarm 18 am 9. August 1926. Hier zeigen sich also deutliche Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit gegen Arsendosen. Gaben, die beim kranken Tiere tödlich waren, bewirkten beim gesunden Tiere nur leichte Vergiftungserscheinungen.

2. Versuche mit Atoxyl (1proz. subkutan). Zeit: 27. Juli 1925.

Nr.	Körpergewicht g	mg/kg	Injizierte Menge mg	Erscheinungen
		A. Normale Tiere.		
1	77	50	3,85	Schwäche; überlebt 3 Monate
2	86	75	6,45	† 36 Std. nach der Einspritzung
3	116	100	11,6	Tod innerhalb 12 Std.
4	54	125	6,7	
5	58	150	8,7	
		B. Kranke Tiere.		
26	76	50	3,80	† 10. VIII.; Tod nach 14 Tagen
10	84	75	6,3	† 12 Std. nach der Einspritzung
67	58	100	5,8	Tod innerhalb 12 Std.
28	56	125	7,0	
68	52	150	7,8	

Bei diesem Mittel beträgt nach *Schomberg-Sieburg* (20) die größte ertragene Dosis 120 mg/kg Körpergewicht.

Bei den vitaminarm ernährten Tieren 67, 28, 68 konnte man 15 Minuten nach der Einspritzung auffallende Ermattung und Erschlaffung feststellen; sie blieben reaktionslos auf äußere Reize, hielten die Augen fortwährend geschlossen und zeigten deutliche Atemnot (Jugular- und Flankenatmung). Die gesunden Tiere 3, 4, 5 boten erst 4 bis 5 Stunden später ähnliche Symptome. Gegen Abend war bei beiden Tierarten kein Unterschied mehr wahrzunehmen, Atmung war kaum noch erkennbar und in der Nacht trat dann der Tod ein. Bei der Sektion fand sich starker entzündlicher Stauungsprozeß im Magendarmkanal und ödematöse Auftreibung der Lungen; die übrigen Organe waren ohne besonderen Befund.

Ein ähnlich schweres Krankheitsbild bot auch noch Ratte 10. Es bestand sehr große Atemnot und Unsicherheit in den Bewegungen. Sie vertrug Seitenlage und ging 12 Stunden nach der Einspritzung zugrunde. Fast die gleichen schweren Symptome wies das gesunde Vergleichstier am nächsten Tage auf; unter Störungen des Gleichgewichtssinnes erlag es 24 Stunden später als die vitaminarm ernährte Ratte. Bei dem gesunden Vergleichstier 1 und bei der kranken Ratte 26 konnte man tagelang bis zum 2. August dieselben Bilder sehen; beide saßen teilnahmslos im Käfig, hatten vermehrte Tränensekretion, geringe Freßlust, struppiges Fell und Unsicherheit der Bewegungen. Vom 3. August ab trat eine Änderung ein. Während von diesem Tage an das Normaltier sich zusehends erholte, tüchtig fraß, beim Herausnehmen aus dem Käfig Widerstand leistete und zu entschlüpfen suchte, wurde das Krankheitsbild bei dem vitaminarm ernährten Tier 26 immer schlimmer, die Atmung wurde schlechter und oberflächlicher, Nahrungsaufnahme war anscheinend nicht mehr vorhanden, beim Schütteln des Käfigs rollte es wie ein lebloser Gegenstand umher, bis es am 10. August starb. Auch aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß die Wider-

standsfähigkeit der vitaminarm ernährten Tiere gegen Atoxyl herabgesetzt ist.

Als drittes Mittel wurde die Wirkung des *Neosalvarsans* geprüft. Nach *Pearce-Brown* (21) beträgt hier für das gesunde Tier die höchst ertragene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,075 bis 0,1 g.

3. Versuche mit Neosalvarsan (1proz. subkutan). Zeit: 28. Juli 1926.

Nr.	Körpergewicht g	mg/kg	Injizierte Menge mg	Erscheinungen
		A. Gesunde Tiere.		
6	64	50	3,2	Überhaupt keine Erscheinungen; überlebt 3 Monate
7	83	75	6,2	Erkrankt; nach 5 Tagen Besserung; überlebt 3 Monate
8	75	100	7,5	† 30. VII., Tod nach 2 Tagen
		B. Kranke Tiere.		
11	70	75	5,25	† 8. VII., Tod nach 11 Tagen
9	80	100	8,0	† 30. VII., „ „ 2 „

Diese Injektionen mußten sehr schmerzhaft sein, denn die Tiere versuchten mit Gewalt zu entkommen und schrien laut auf. Am Tage der Injektion war keine krankhafte Veränderung zu sehen. Die Tiere waren lebhaft, sprangen im Käfig auf und ab und nahmen alle Nahrung zu sich. Im übrigen zeigte Normaltier 6 mit 50 mg/kg Körpergewicht während der ganzen Beobachtungsdauer keine pathologischen Erscheinungen. Normaltier 7 erkrankte am zweiten Tage nach der Injektion mit Reaktionslosigkeit gegenüber der Umgebung, Tränenträufeln und feinem Zittern des Kopfes. Diese Erscheinungen hielten noch einige Tage an, um dann zusehender Genesung Platz zu machen. Normaltier 8 mit 100 mg/kg Körpergewicht ging zugrunde. Dieses Tier wies am Tage nach der Injektion äußerst beträchtliche Zeichen der Giftwirkung auf; die Augen hielt es fortwährend geschlossen, lag vollkommen apathisch im Käfig und zeigte am ganzen Körper dieses eigenartige feine Zittern, das sich im Laufe der beiden folgenden Tage noch verstärkte, bis es am 30. Juli gegen Abend unter krampfartigen Zuckungen starb.

Im Gegensatz zu den normal ernährten Tieren machten sich bei allen kranken Tieren gleich am Nachmittag des Injektionstages deutliche Erschöpfungszustände geltend. Besonders vitaminarm 9 war stark ergriffen, das Tier hatte starke Bauchatmung, saß an einer Stelle und hielt den Kopf zwischen den beiden Vorderfüßen.

Ähnlich verhielt sich vitaminarm 11. Am 29. Juli 1926 war das Krankheitsbild bei beiden Tieren — besonders ausgeprägt bei dem kranken Tier 9 — stark verschlimmert. Atmung war kaum noch zu bemerken, der Kopf lag auf der Seite, der ganze Körper zeigte hier bei diesen Tieren heftiges Zittern, das immer stärker wurde, bis am 30. Juli 1926 unter lang anhaltenden Krämpfen der Tod eintrat. 11 Tage später ging auch vitaminarm 11 ein; die Lebenszeichen wurden immer schwächer, die Zuckungen und das heftige Zittern verstärkten sich. Das Tier wurde ganz steif und starb am 8. August 1926.

Die Sektion ergab bei sämtlichen Tieren, besonders auffallend bei den kranken, eine erhebliche Vergrößerung von Leber und Milz, sowie eine sehr ausgeprägte Rötung und Schwellung des Magendarmkanals. An den Nieren waren zahlreiche frische Blutungen zu erkennen und mikroskopisch Veränderung der Harnkanälchen.

Trotz der kleinen Anzahl von Versuchen scheint auch hier eine geringere Resistenz beim kranken Tiere vorhanden zu sein.

Zum Schluß wurden die Tiere noch geprüft auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen *Arsacetin*.

Zu diesem Zwecke wurde 0,1 g in 10 ccm Aqua dest. aufgelöst, so daß 1 ccm = 10 mg entspricht. Wenn auch bei diesen Verbindungen Erscheinungen spätestens am Tage nach der Injektion auftraten, so schien sich das Gift im Körper doch nur sehr allmählich auszubreiten und langsam zum Tode zu führen; so kam es, daß ein abschließendes Urteil darüber, wie die beiden Tiergattungen auf das Arsacetin reagierten, erst nach Wochen gesprochen werden konnte und viel mehr Tiere mit steigenden Mengen behandelt werden mußten.

4. Versuche mit Arsacetin.

A. Normale Tiere.

Nr.	Körpergewicht g	mg/kg	Injizierte Menge mg	Erscheinungen
		29. VII. 1926.		
12	87	75	6,52	Unruhe und Unsicherheit der Bewegungen; Parese d. Hinterbeine; Erholung vom 1. IX. an; überlebt 3 Monate
13	82	100	8,2	
14	115	150	17,2	
15	100	200	20	† 25. IX., Ursache fraglich
16	104	300	30	Ebenfalls Unruhe und Unsicherheit der Bewegungen; Parese der Hinterbeine stärker ausgeprägt; Erholung u. Gesundung v. 1. IX. an
17	94	450	42,3	
32	110	500	55	
		3. VIII. 1926.		
33	130	550	71,7	† 18. VIII. nach 15 Tagen
20	90	600	54,6	† 25. VIII. „ 25 „
21	115	650	74,0	† 12. VIII. „ 9 „
22	100	700	70,0	† 27. IX. „ 24 „
23	90	750	67,5	† 28. IX. „ 23 „
24	95	800	76,0	† 24. IX. „ 20 „
25	110	850	93,5	† 20. IX. „ 16 „

Da die Injektionsmenge zu groß wurde, wurde von nun an eine 5proz. Lösung gespritzt.

		6. VIII. 1926.		
26	130	900	117,0	† 19. IX.
27	100	1000	120	† 18. IX.
28	135	1200	162	† 15. IX.
29	90	1500	135	† 11. IX.
30	120	1700	204	† 9. VIII.
31	150	2000	300	† 9. VIII.

B. Kranke Tiere.

Nr.	Körpergewicht g	mg/kg	Injizierte Menge mg	Erscheinungen
			29. VII. 1926.	
17	80	200	16	† 4. IX., Tod nach 37 Tagen
31	80	300	24	† 16. VIII., „ „ 18 „
25	90	450	40,5	† 8. VIII., „ „ 11 „
24	60	500	30,0	† 3. VIII., „ „ 5 „
			3. VIII. 1926.	
29	85	550	46	† 17. VIII., Tod nach 14 Tagen
30	80	600	48	† 15. VIII., „ „ 12 „
129	60	650	39	† 12. VIII., „ „ 9 „
			4. VIII. 1926.	
42	66	700	46,2	† 19. VIII., „ „ 15 „
46	86	750	64,6	† 15. VIII., „ „ 11 „
60	85	800	68	† 10. VIII., „ „ 6 „
			6. VIII. 1926.	
22	83	900	74,7	† 25. VIII., „ „ 19 „
59	98	1000	98	† 23. VIII., „ „ 17 „
58	84	1200	100,8	† 18. VIII., „ „ 12 „
143	60	1500	90	† 15. VIII., „ „ 9 „
70	55	1700	93,5	† 9. VIII., „ „ 2 „

Die Normaltiere waren am folgenden Tage sehr unruhig, kletterten auf die Futterkrippe und zeigten schon leichte Kreisebewegungen. Am nächsten Tage war diese Unruhe bedeutend stärker; außerdem konnte man beim Laufen eine Parese der Hinterbeine beobachten. Am Kopfe fiel ein eigenartiges Zittern auf, das sich im Laufe der Wochen über den ganzen Körper ausdehnte. Diese Erscheinungen boten die Tiere im gleichen Umfang 4 Wochen lang. Von September an konnte man dann bis Oktober fortschreitende Besserung und vollkommene Genesung wahrnehmen. Bei den Kontrolltieren 15, 16, 17, 32, die 200, 300, 450 und 500 mg erhalten hatten, waren die oben erwähnten Symptome bei weitem stärker ausgeprägt. Besonders lebhaft zeigten die vitaminarm ernährten Tiere 17, 31, 25 und 24, die die entsprechenden Mengen erhalten hatten, diese Erscheinungen, bei denen hauptsächlich der Tremor am ganzen Körper und die starke Parese der Hinterbeine auffiel.

Diejenigen Tiere, die von 550 mg/kg Körpergewicht Arsacetin in steigenden Mengen erhalten hatten, wiesen allerdings gleich am Tage der Injektion äußerst anschauliche Folgen der Giftwirkung auf. Starke Manegebewegungen verbunden mit „Kopfwackeln“ und fast ausgesprochene Lähmungen der Extremitäten waren die charakteristischen Merkmale. Dazu kamen noch die eigenartigen Drehbewegungen. Von den gesunden Ratten starb Nr. 25 mit 200 mg/kg Körpergewicht aus interkurrenten Gründen. Die restlichen gesunden Tiere, die von 550 bis 2000 mg/kg Körpergewicht Arsacetin erhalten hatten, gingen erst nach Ablauf von mindestens 10 Tagen zugrunde.

Nur die beiden letzten Ratten, die die hohen Dosen von 1700 und 2000 mg erhalten hatten, starben am übernächsten Tage. Im Gegensatz zu den gesunden Tieren zeigten die kranken Tiere die Vergiftungserscheinungen

viel deutlicher; auch starben sie an den Folgen des Giftes viel früher als die Kontrolltiere, die die gleichen Mengen am gleichen Tage erhalten hatten, und endlich gingen die vitaminarm ernährten Tiere bereits bei einer Dosis ein, die bei den gesunden Ratten nur vorübergehende Giftwirkung zur Folge hatte.

Am Ende meiner Ausführungen sind zwecks besserer Übersicht die Resultate der einzelnen Versuche nochmals zusammengestellt.

Substanz	Gesundes Tier	Vitaminarm ernährtes Tier
Arsenige Säure	8 mg/kg ohne Erscheinungen 15 „ tödlich	8 mg/kg tödlich
Atoxyl	50 „ schwere Vergiftung, dann Erholung	50 „ „
Neosalvarsan	75 mg/kg ohne Wirkung	75 „ „
Arsacetin	300 „ ohne Erscheinungen 550 „ tödlich	200 „ „

Zusammenfassung.

Bei Ratten, die durch vitaminarme Kost an Xerophthalmie und rachitischen Erscheinungen erkrankt waren, wurde die Giftigkeit von arseniger Säure, Neosalvarsan, Atoxyl und Arsacetin untersucht. Dabei ergab sich, daß bei diesen Tieren die tödlichen Dosen der genannten Substanzen niedriger waren als bei gesunden Kontrolltieren. Auch die Vergiftungserscheinungen waren viel schwerer. Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied beim Arsacetin.

Die Versuche geben eine experimentelle Stütze für die Annahme, daß im Zustande der Avitaminose eine verringerte Widerstandsfähigkeit des Organismus vorhanden ist.

Literatur.

1) *W. Storm van Leeuwen* und *F. Verzár*, The journ. of Pharmacol. and exp. Ther. **18**, 293, 1921. — 2) *F. Arloing* und *A. Dufourt* (zit. nach *Ragnar Berg*), „Die Vitamine", 2. Aufl., S. 160, 1927. — 3) *Ragnar Berg*, „Die Vitamine", 2. Aufl., S. 127, 1927. — 4) *M. J. Smith, W. F. Mc Closky* und *E. G. Hendrick*, Journ. of pharm. and exper. therap. **27**, 251, 1926. — 5) *Cameron* und *Moore, Tsuji, Reid Hunt*, Literatur bei *C. Funk*, „Die Vitamine", 3. Aufl., S. 395, 1924. — 6) *R. Hunt*, U. S. publ. health. serv. 1910, bull. 69 (*Ragnar Berg*), Die Vitamine, S. 373. — 7) *Bieling*, Deutsch. med. Wochenschr., Jahrg. 53, Nr. 5, S. 182, Nr. 6, S. 228, 1927. — 8) Amerikanische Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate (nach Kolle-Zielers Handb. d. Salvarsantherapie **1**, S. 236. — 9) *R. Hunt*, Bull. 69, Hyg. Lab. Wash., S. 11 bis 93, 1910. — 10) *Charles W. Hooper, Alfred C. Collis* und *Dorothy Wright*, The journ. of Pharmacol. and exp. Ther. **18**, 133, 1921. — 11) *Westrope* (zit. nach *Hooper, Collis* und *Wright*), The journ. of Pharmacol. and exp. Ther. **18**, 134, 1921. — 12) *Caesar, B. Fischer, Desaux, Beaux-Lagrave, Boutelier, Barbier*, zit. nach *Kolle-Zieler*. Handb. d. Sal-

varsantherap. **1**, 165, 1924. — 13) *Jacobsohn* und *Sklarz*, ebendaselbst **2**, 319, 1924. — 14) *Dieselben*, ebendaselbst **2**, 166, 1924. — 15) *Kolle-Zieler*, Handb. d. Salvarsantherap. **2**, 119, 1924. — 16) *Albu*, zit. nach *Kolle-Zieler*, Handb. d. Salvarsantherap. **2**, 319, 1924. — 17) *Dünzelmann-Wolde*, ebendaselbst **2**, 91 und 93, 1924. — 18) *Wilhelm Stepp*, Ergebn. d. Physiol. **24**, 67 bis 70, 1925. — 19) *Hammett-Müller*, Novrey Journ. of Pharm. and exper. therap. S. 19338. — 20) *Schamberg*, Journ. of the Americ. med. assoc. **78** (6), 402 bis 404, 1922; zit. nach Ber. über die ges. Physiol. u. exper. Pharm. *Rona* XII, 1912; *Sieburg*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **97**, 53, 1916. — 21) *Pearce-Brown*, zit. nach *Kolle-Zieler*, Handb. d. Salvarsantherap. **1**, 189, 1924.

Lebenslauf

Ich, Alexander Peter Eduard Gros, wurde als Sohn des praktischen Arztes Dr. Otto Gros und seiner Ehefrau Ida geb. Alzheimer zu Wemding, Bezirksamt Donauwörth, am 9. September 1901 geboren.

Die Volksschule besuchte ich bis zur vierten Klasse in Höchberg bei Würzburg, kam dann in das Alte Gymnasium zu Würzburg, das ich im Sommerhalbjahr 1920 mit dem Reifezeugnis verließ.

Nun widmete ich mich in Würzburg und Kiel dem Studium der Medizin und machte im Herbst 1925 das Staatsexamen an der hiesigen Universität. Als Medizinalpraktikant war ich am Krankenhaus St. Georg zu Leipzig-Eutritzsch und am Pharmakologischen Institut Würzburg tätig. Seit 1. Januar 1927 bin ich Assistent an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik daselbst.